

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

E.A.P. DE MEDICINA HUMANA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE
LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN
PACIENTES CIRRÓTICOS HOSPITALIZADOS EN LOS
SERVICIOS DE MEDICINA DEL HOSPITAL NACIONAL
ARZOBISPO LOAYZA, 2014**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTOR

Evelin Milagros Eneque Canchari

ASESOR

Elías Juan Carrasco Escobedo

Lima – Perú

2015

Agradecimiento:

A dios por ser la esencia presente en mi vida
A mis padres por ser el motor de mi educación
A mi hermana por su apoyo incondicional
A mis maestros de la Facultad de Medicina
Humana por compartir sus conocimientos

Dedicatoria:

*Este trabajo está dedicado a las múltiples
personas anónimas que me apoyaron en su culminación*

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	1
 I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
– Antecedentes.....	2
– Realidad problemática.....	6
– Formulación del problema general y problemas específicos.....	9
– Formulación de objetivos.....	10
– Justificación de la investigación.....	11
– Limitaciones del estudio.....	12
 II. MARCO TEÓRICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA	
– Marco teórico.....	13
– Definición de términos básicos.....	24
 III. SISTEMA DE HIPÓTESIS Y VARIABLES	
– Formulación de la hipótesis.....	25
– Variables.....	25
– Definición operacional.....	27
 IV. METODOLOGÍA	
– Tipo y nivel de investigación.....	29
– Población/muestra.....	29
– Criterios de inclusión y exclusión.....	29
– Técnicas e instrumentos del estudio.....	30
– Plan de recolección y análisis estadístico de los datos.....	31
– Consideraciones éticas.....	31

V. RESULTADOS.....	32
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	40
VII. CONCLUSIONES.....	45
VIII. RECOMENDACIONES.....	46
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	47
X. ANEXOS.....	53

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN PACIENTES CIRRÓTICOS HOSPITALIZADOS EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA DEL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA, 2014

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínico-epidemiológicas de la Peritonitis bacteriana espontánea (PBE) en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) el 2014.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo en 43 casos. Se revisaron las historias clínicas y se elaboró una hoja de datos en SPSS.21 para el análisis descriptivo con nivel de significancia $p < 0.05$.

Resultados: La edad mediana fue 59 ± 14 años, el grupo etáreo más frecuente fue de 50-59 años (34.9%), sexo masculino (65.1%, $p < 0.05$), instrucción primaria y secundaria (32.6% respectivamente) y nivel socio-económico medio (60.5%, $p < 0.05$). La etiología más frecuente de cirrosis hepática fue el alcohol (46.5%), se obtuvo pacientes con antecedentes de PBE previa (32.6%) y hospitalizaciones previas (76.5%). El estadio clínico por Score Child Pugh fue estadio B en el 48.8% y C en el 37.2%. El 90.7% cursaba con hipoalbuminemia, 72.1% leucocitosis, 72.1% anemia y 69.8% hiponatremia. Una mortalidad de 23.3% asociada a encefalopatía hepática ($p < 0.014$), ascitis refractaria ($p < 0.035$), insuficiencia renal aguda ($p < 0.004$) y antecedentes de diabetes mellitus 2 ($p < 0.022$). Los gérmenes con significancia para mortalidad fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae* ($p < 0.05$).

Conclusiones: Las características que tuvieron significancia con PBE fueron: sexo masculino, nivel socio-económico medio, antecedente de PBE y hospitalizaciones previas, estadio clínico, ascitis, fiebre, ascitis refractaria, insuficiencia renal aguda, hipoalbuminemia, leucocitosis, anemia, hiponatremia. La mortalidad por PBE se asoció significativamente con encefalopatía hepática, ascitis refractaria, insuficiencia renal aguda, diabetes mellitus e infección del líquido ascítico por *S. pneumoniae*.

Palabras claves: Peritonitis bacteriana espontánea, cirróticos, características clínico-epidemiológicas.

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in the Archbishop Loayza (HNAL) 2014 National Hospital.

Methods: A retrospective study in 43 cases. The medical records were reviewed and a data sheet was prepared in SPSS.21 for descriptive analysis with significance level of $p < 0.05$.

Results: The median age was 59 ± 14 years, the most common age group was 50-59 years (34.9%), males (65.1%, $p < 0.05$), primary and secondary education (32.6% respectively) and socio-economic level average (60.5 %, $p < 0.05$) (60.5%, $p < 0.05$). The most common etiology of liver cirrhosis was alcohol (46.5%), previous history of SBP (32.6%) and previous hospitalizations (76.5%). The clinical stage by Score Child Pugh was 48.8%(stage B) and 37.2% (stage C). 90.7% with hypoalbuminemia, 72.1% leukocytosis, anemia 72.1% and 69.8% hyponatremia. A 23.3% mortality associated with hepatic encephalopathy ($p < 0.014$), refractory ascites ($p < 0.035$), acute renal failure ($p < 0.004$) and a history of diabetes mellitus type 2 ($p < 0.022$). Germs with significance for mortality were *S. pneumonia*, *S. aureus* and *Klebsiella pneumoniae* ($p < 0.05$).

Conclusions: The characteristics that had significance with SBP were male, middle socio-economic status, history of PBE and previous hospitalizations, clinical stage, refractory ascites, acute renal failure, fever, hypoalbuminemia, leukocytosis, anemia, hyponatremia. PBE mortality was significantly associated with hepatic encephalopathy, refractory ascites, acute renal failure, diabetes mellitus and infection of ascites *S. pneumoniae*.

Key words: Spontaneous bacterial peritonitis, cirrhosis, clinical-epidemiological characteristics.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha dado importancia a las infecciones bacterianas intercurrentes en los pacientes con cirrosis hepática por la asociación que estos cuadros infecciosos tienen con la mortalidad de estas personas. Se ha demostrado que la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la infección bacteriana intercurrente más prevalente y que tiene mayor mortalidad que los otros procesos infecciosos en la mayoría de series, aunque algunos estudios la relegan en segundo o tercer lugar después de las neumonías e infecciones urinarias. Su frecuencia y las tasas de mortalidad asociadas a la PBE en nuestro medio son desconocidas, y sólo algunos estudios al respecto se han publicado.

Se sabe que conocer las características clínico-epidemiológicas de la PBE en pacientes cirróticos permitirá una adecuada diferenciación pronóstica tanto para la mortalidad como para la sobrevida, por lo que, se realizó este estudio con el fin de obtener información que complementa con lo que ya se conoce en nuestro medio de la PBE, lo que podrá ser usada posteriormente para diseñar estrategias de prevención en las características que puedan ser modificadas, diseñar estudios de valoración pronóstica y estudios para identificar los factores de riesgo en nuestra población. Es así, que la investigación se efectuó en uno de los hospitales emblemáticos de nuestro país, donde los casos de PBE son cuadros relativamente frecuentes y a pesar de existir una casuística importante, no se han consolidado los datos existentes que están registrados en las historias clínicas, razón por lo que, se planteó realizar una investigación descriptiva y retrospectiva empleando como instrumento una ficha de recolección de datos. Tras haber efectuado todos los pasos de la metodología de investigación, se logró finalmente alcanzar los objetivos trazados en el estudio. A continuación se presenta en forma sistemática y organizada los hallazgos de la presente investigación.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Antecedentes

1.1.1 Antecedentes Internacionales

Fica¹⁵ (2005) infiere que las infecciones en pacientes cirróticos incluyen cuatro tipos de infecciones características: PBE (44%), infección urinaria (25%), neumonía (15%) y bacteriemias sin foco (5%). Estas infecciones explican más del 90% de los casos. En algunos pacientes el diagnóstico de estas condiciones puede ser difícil. Las medidas preventivas son importantes en el manejo de estos pacientes e incluyen quimioprofilaxis contra la PBE en casos seleccionados, vacunas contra infecciones neumocócicas e influenza en general, y hepatitis A y B en pacientes susceptibles. Debido a que la seroconversión con estas vacunas es deficiente, la inmunización activa debiera ser aplicada tan precozmente como sea posible, antes que se establezca un deterioro clínico.

Vasiliki y et al.⁷ (2010) encontró que en pacientes con cirrosis el OR de muertes de pacientes infectados sobre los no infectados fue 3.75, las infecciones incrementan la mortalidad 4 veces; 30% de los pacientes mueren dentro del primer mes post infección, y otro 30% muere dentro del año. Recomienda que estudios prospectivos de largo seguimiento y estrategias preventivas serían necesarios.

Muñoz⁸ (2010) señala que las infecciones bacterianas constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática y una importante causa de descompensación, hospitalización y muerte. Encontró que hasta en 45% de cirróticos ingresados con hemorragia digestiva tenían un cuadro infeccioso de fondo.

Wu y et al.¹³ (2010) realizaron estudio cuyo objetivo fue comparar los resultados de cefazolina por vía intravenosa y ceftriaxona como antibióticos profilácticos en pacientes cirróticos en diferentes estadios

clínicos, e identificar los factores de riesgo asociados. Revisaron 713 historias clínicas de pacientes con hemorragia aguda por várices que recibieron procedimientos endoscópicos. Un total de 102 pacientes fueron incluidos y se clasificó en 2 grupos según la gravedad de la cirrosis: grupo A (pacientes con Child A) y grupo B (pacientes B y C de Child). Los resultados fueron la prevención de la infección, el tiempo de nuevas hemorragias, y la muerte. Tendencia a la significación en favor de ceftriaxona entre los pacientes con Child B y C. Se observaron más casos de nuevas hemorragias en los pacientes que recibieron cefazolina que en los que recibieron ceftriaxona en pacientes con Child B y C, pero no en pacientes con Child A. Este estudio sugiere que la cefazolina profiláctica por vía intravenosa no es inferior a la ceftriaxona en la prevención de infecciones y recidiva hemorrágica de pacientes cirróticos con Child A; la Ceftriaxona intravenosa profiláctica produce mejores resultados en los pacientes B y C de Child.

Bonnel y et al.¹² (2011), señalan que los pacientes con cirrosis se encuentran inmunocomprometidos y susceptibles a infecciones. Las infecciones aún elevan la mortalidad 4 veces más entre los pacientes cirróticos. Las infecciones bacterianas ocurren en 32-34% de los pacientes cirróticos que son admitidos a un centro hospitalario y en 45% de los pacientes con hemorragia gastrointestinal. La más común es la peritonitis bacteriana espontánea (25%), infección del tracto urinario (20%) y neumonía (15%). El sobrecrecimiento bacteriano y la translocación desde el tracto gastrointestinal, son importantes pasos en la patogénesis de la peritonitis bacteriana espontánea y bacteriemia. Estos procesos elevan los niveles de citoquinas y endotoxinas que inducen la respuesta inflamatoria y pueden continuar hacia el shock séptico, la falla multiorgánica y la muerte.

Du Plessis¹⁰ (2012) señala que Macrófagos intestinales activados en la cirrosis hepática producen óxido nítrico e interrumpen la función de barrera intestinal. Este estudio determina la importancia de las infecciones bacterianas, que se producen comúnmente en la cirrosis y puede alterar

la historia natural de la enfermedad, posiblemente conduciendo a la pérdida de la función hepática y descompensación.

Fernández¹¹ (2012) halló que las infecciones bacterianas son muy frecuentes en la cirrosis hepática avanzada y se convierten en la primera causa de muerte de sus pacientes. Señala que el tratamiento antibiótico precoz en los casos sospechosos o confirmados como sepsis grave o shock séptico es esencial para disminuir la mortalidad asociada.

Pleguezuelo y et al.⁹ (2013) señalan que las infecciones bacterianas son una de las más frecuentes complicaciones en los cirróticos, que resultan en altos índices de mortalidad siendo la infección bacteriana más común la peritonitis bacteriana espontánea, seguida de la infección urinaria, neumonía, endocarditis y las infecciones de piel y partes blandas. Los pacientes con cirrosis hepática descompensada, tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis, falla multiorgánica y muerte. Factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones son la falla hepática aguda, sangrado varicial, bajo nivel de proteínas en el líquido ascítico y el primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea.

Merli y et al.¹⁴ (2013) realizaron una investigación con el objetivo de describir las características de deterioro cognitivo en pacientes cirróticos hospitalizados, en comparación con los pacientes sin enfermedad hepática, con y sin infección. Evaluaron 150 pacientes cirróticos y 81 pacientes sin enfermedad hepática, quienes fueron el grupo control. Las infecciones bacterianas y sepsis se buscaron activamente en todos los pacientes, independientemente de su evidencia clínica al ingreso. Se realizó la evaluación neurológica y psicométrica al ingreso y en caso de infección nosocomial. Los pacientes fueron reevaluados después de la resolución de la infección y 3 meses después. El deterioro cognitivo (manifiesto o subclínico) se registró en el 42% de los pacientes con cirrosis sin infección, en el 79% con infección sin SIRS y en el 90% con sepsis. El deterioro era sólo subclínico en los controles y se produjo sólo en pacientes con sepsis (42%). El análisis multivariado seleccionó

infección como el único predictor independiente de deterioro cognitivo en la cirrosis. Las alteraciones subclínicas detectadas por las pruebas psicométricas también estaban fuertemente relacionados con el episodio infeccioso.

1.1.2 Antecedentes Nacionales

Cebreros, Lozano y Vargas¹⁷ (2000) realizaron un estudio para determinar los factores pronósticos de sobrevida y su influencia dentro de la evolución de la enfermedad de los pacientes cirróticos en 100 pacientes atendidos en el Hospital Arzobispo Loayza. Reportan que la principal causa de cirrosis hepática fue alcoholismo crónico (39%) seguida de la hepatitis viral (7%) y en 51% no se conocía la etiología. Las infecciones bacterianas se presentaron en el 50%, y al menos presentaron un episodio de infección con internamiento en el 86%. Las infecciones más frecuentes en esos pacientes fueron: urinaria (68.6%), peritonitis bacteriana espontánea (11.5%), neumonía (11.5%), tuberculosis (3.5%), celulitis (3.9%) y otras (1.8%). Tres de cada cuatro internamientos fueron por infecciones intercurrentes. Los pacientes Child-Pugh C y B presentaron más infecciones que los pacientes Child-Pugh A. La mortalidad global por causa infecciosa fue 59%. La sobrevida fue 83.7% a los 2 años y 32.5% a los 5 años. Concluyeron que las infecciones bacterianas intercurrentes fueron una importante causa de hospitalización y que la sepsis de origen urinario y abdominal fueron la principal causa de muerte en estos pacientes; así mismo, señalan que la concurrencia de dos o más focos infecciosos guarda una relación directamente proporcional a la mortalidad, y, el Score Child-Pugh fue directamente proporcional a la frecuencia de infecciones e inversamente proporcional al tiempo de sobrevida.

Bustíos, Dávalos, Román y Zumaeta¹⁶ (2007) realizaron un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de determinar las características epidemiológicas y clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado

del HNERM Es-Salud. Estudiaron 475 pacientes. El 54.9% correspondió al sexo masculino, la edad promedio fue 63.4 años (r=26-93). Las causas más frecuentes de cirrosis fueron consumo de alcohol (28%), hepatitis B crónica (15.2%) y hepatitis C crónica (11.8%). Estuvieron en estadio B de Child-Pugh el 42.3%, y estadio C el 42.5%. El principal motivo de hospitalización fue el sangrado digestivo por hipertensión portal, seguido por ascitis y encefalopatía. Las infecciones más frecuentes fueron la urinaria (41%), la neumonía (15.5%) y la peritonitis bacteriana espontánea (13.1%) y en 8.4% no fue determinado el foco infeccioso. Concluyeron que la cirrosis afecta a varones en mayor proporción y son el consumo crónico de alcohol y la enfermedad viral crónica las principales causas. El sangrado digestivo es el principal motivo de hospitalización. Las infecciones más frecuentes son la urinaria, la neumonía y la PBE. Se requieren mayores estudios para confirmar los hallazgos de este trabajo.

1.2 Realidad Problemática

La cirrosis hepática es causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se estiman 800.000 muertes anuales a nivel mundial.¹ La cirrosis hepática en Europa y EE.UU. tiene una prevalencia de alrededor de 250 casos anuales por cada 100.000 personas.^{1,2,3} En los hombres la prevalencia es dos veces mayor que en las mujeres.⁴ En España su frecuencia está entre 1 y 2% de la población, siendo más frecuente en varones a partir de los 50 años.⁵

La mortalidad en cirrosis se atribuye con mayor frecuencia a las complicaciones directas como la pérdida de la función hepática, incremento de la hipertensión portal con hemorragia varicial, así como por el desarrollo del carcinoma hepatocelular.⁶⁻⁸ Sin embargo, algunas revisiones han identificado a las infecciones intercurrentes como la

responsable de la muerte de estos pacientes con frecuencias variables (entre 7 a 40%) según la serie y el lugar del estudio.^{9,10,11}

Las tasas de mortalidad más elevadas se registran en Moldavia (91 por 100.000 habitantes) y Hungría (85 por 100.000),¹² mientras que las cifras más bajas, entre 3 y 5 por 100.000 habitantes, corresponden a Irlanda, Colombia, Holanda, Singapur, Israel y Noruega.¹³ En algunos países de América Latina, como Chile y México, la cirrosis hepática ocupa, entre el 5° y 6° lugar como causa de muerte general.¹⁴

En el Perú, la cirrosis hepática tiene una tasa de mortalidad de 9.48 por 100.000 habitantes, ocupa el 5° lugar como causa de muerte en la población general y el 2° lugar entre las enfermedades digestivas y hepatobiliares.¹⁵ Bustíos¹⁶ señala que fue la primera causa de hospitalización y uno de los principales diagnósticos en la consulta externa del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- EsSalud entre los años 2001-2004.

Las infecciones bacterianas intercurrentes pueden presentarse entre el 30% a 50% de los pacientes cirróticos que son hospitalizados o pueden desarrollarlo durante su internamiento, representando una prevalencia muy superior al observado para la población no cirrótica (5-7%).^{16,17} Representa una causa frecuente de hospitalización e incrementan el riesgo de mortalidad por sepsis, shock séptico, insuficiencia renal aguda, etc. Cebreros, Lozano y Vargas¹⁸ reportan que en el Hospital Arzobispo Loayza las infecciones bacterianas intercurrentes se presentaron en 86% de los cirróticos evaluados entre los años 1993-1997; entre tanto, Bustíos¹⁶ reporta que se presentó en el 17.6% de los pacientes hospitalizados en el Hospital Rebagliati.

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) fue por muchos años reconocida como la principal infección bacteriana intercurrente y una de las principales causas de la morbi-mortalidad en éstos paciente.^{5,6} Aspectos como su fisiopatología, tratamiento y quimioprofilaxis han sido

adecuadamente establecidos, sin embargo el impacto de otras infecciones bacterianas como las infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio, infecciones cardiovasculares y de la piel/partes blandas no han sido aclaradas hasta el momento, y menos se ha establecido la relación e impacto que éstas tienen en la sobrevida y mortalidad de los pacientes cirróticos.

Se han descrito diversas características clínico-epidemiológicas de la PBE en el paciente cirrótico siendo las principales la severidad de la falla hepática, la hipoalbuminemia, la hemorragia digestiva alta, uso de antibióticos profilácticos, desnutrición crónica, encefalopatía hepática, la constipación, ser del sexo masculino, entre otras.¹⁸⁻²²

La investigación se realizará en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, la cual, es una emblemática institución del Ministerio de Salud del Perú (MINSA) que fue fundada el año 1549 por el Primer Arzobispo del Perú y de América, Don Jerónimo de Loayza y Gonzáles, con el nombre de Hospital Santa Ana y fue dedicada a la atención médica de la población indígena. En 1915 fue construida como hasta hoy la conocemos, con la finalidad de atender sólo a mujeres de escasos recursos económicos. Posteriormente la atención se extendió a los varones y a niños. Es un establecimiento de nivel III y que tiene como área de cobertura los distritos de Breña, Rímac, Cercado de Lima y áreas limítrofes. Brinda atención en todas las especialidades médicas, y uno de los servicios más representativos y prestigiosos es el de Medicina Interna que cuenta con 05 pabellones con capacidad para 260 camas. En estos servicios se hospitalizan diversas patologías del aparato digestivo, siendo la cirrosis hepática uno de los diagnósticos más frecuentes con hospitalizaciones por sus complicaciones infecciosas y metabólicas, habiéndose observado “*a priori*” una alta frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea, infección motivo del presente estudio, sobre el cual no se ha encontrado mayor información disponible, estando subdiagnosticada en lo referente a su impacto en la morbi-mortalidad por esta complicación infecciosa.

Pese a que los estudios internacionales han demostrado características epidemiológicas y clínicas de la peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes cirróticos, éstas aún no han sido estudiadas ni se conoce su real magnitud en nuestro medio, sobre todo en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) donde además no se ha determinado la mortalidad por esta complicación infecciosa. Ante la falta estudios sobre la materia y teniendo los datos disponibles en las historias clínicas, es que en este trabajo de investigación se plantea realizar un estudio descriptivo y retrospectivo para identificar las principales características clínicas y epidemiológicas de la Peritonitis Bacteriana Espontánea para la población que se atiende en esta institución de salud.

1.3 Formulación del Problema General y Problemas Específicos

1.3.1 Problema General

¿Cuáles serán las características clínico-epidemiológicas de la peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes cirróticos hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2014?

1.3.2 Problemas Específicos

¿Cuáles serán las características epidemiológicas de la peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza?

¿Cuáles serán las características clínicas de la peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza?

¿Cuál es la etiología de la cirrosis hepática que más se asocia con la peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza?

¿Cuál será el agente infeccioso etiológico de la peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza?

¿Cuál será la mortalidad asociada a la peritonitis bacteriana espontánea en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza?

1.4 Formulación de Objetivos

1.4.1 Objetivo General:

- Determinar las características clínico-epidemiológicas de la peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes cirróticos hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2014.

1.4.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características epidemiológicas de la peritonitis bacteriana espontánea.
- Describir las características clínicas de la peritonitis bacteriana espontánea.
- Describir la etiología de la cirrosis hepática que más se asocia con la peritonitis bacteriana espontánea.
- Identificar el agente infeccioso etiológico de la peritonitis bacteriana espontánea.
- Determinar la mortalidad asociada a la peritonitis bacteriana espontánea.

1.5 Justificación de la Investigación

1.5.1 Justificación Teórica

Se ha descrito que la PBE en los pacientes con cirrosis hepática agrava su condición, y, sin embargo no existe información suficiente para que sean incluidas dentro de un modelo de estadiaje pronóstico de la cirrosis. Se pretende que este estudio aporte datos sobre la experiencia local y permita caracterizar a los pacientes cirróticos con estas complicaciones infecciosas, y así poder elaborar sugerencias orientadas a la prevención de las mismas.

De esta forma, la investigación permitirá enfrentar un enemigo que pasa en la mayoría de casos desapercibida y subdiagnosticada, con lo que se podrá mejorar la calidad de atención; ya que con los aportes obtenidos se podrían desarrollar guías clínicas y/o protocolos de manejo, con la finalidad de disminuir los índices de mortalidad de estos pacientes.

Además, el tema de investigación permitirá atraer la atención sobre las infecciones bacterianas intercurrentes en los cirróticos abriendo el interés para su investigación en nuestro país.

1.5.2 Justificación Metodológica

La investigación se podrá realizar porque se tienen todos los datos en las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y de PBE, los cuáles pueden ser revisados y comprobados mediante los criterios histopatológicos, clínicos y analíticos como estudio citoquímico, tinción Gram y cultivo del líquido ascítico obtenido por paracentesis diagnóstica.

1.5.3 Justificación Legal

Por el diseño descriptivo observacional del estudio, no se vulnerarán los principios de la investigación biomédica como respeto a la persona o autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia.

Incidimos en el principio de no maleficencia, ya que no se introducirá ningún procedimiento ni tratamiento que pueda originar daño o secuelas al paciente.

Considerando el principio de justicia, nuestra investigación no discriminará a ningún paciente que pueda ingresar al estudio ni tampoco seleccionará casos convenientes que luego alteren el resultado por una inadecuada selección de pacientes o que busquen manipular los resultados del estudio.

Por el diseño retrospectivo del estudio no será necesario obtener el consentimiento informado de los pacientes o sus familiares.

Los datos obtenidos sólo serán utilizados con fines de investigación y se asegurará el procedimiento anónimo de la fuente, estableciéndose el uso de códigos en lugar de los nombres de los pacientes.

1.6 Limitaciones del Estudio

Por el diseño retrospectivo del estudio, la fuente de información primaria fueron las historias clínicas de los pacientes cirróticos con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea atendidos en el periodo comprendido entre el 01 de enero y el 31 de diciembre del 2014, por lo tanto, las limitaciones para el estudio fueron la calidad de las historias clínicas. Algunas de ellas mostraron inadecuado llenado, poca claridad en las descripciones de las notas médicas, falta de documentación de exámenes

perdidos, diagnósticos poco precisos e incluso hubo pérdida de historias clínicas sobretodo de los casos fallecidos.

Por las dificultades propias de los medios de cultivo para identificar al agente etiológico de la PBE, no se demostró etiología bacteriana en muchos casos, para los cuáles se aplicó otros criterios analíticos para confirmar este diagnóstico.

II. MARCO TEÓRICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 Marco Teórico

Las infecciones bacterianas constituyen una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática y una importante causa de descompensación, hospitalización y muerte.^{1-4,7-9} Según Fernández¹⁸ (2012), indica que las infecciones bacterianas son muy frecuentes en la cirrosis avanzada y se convierten en la primera causa de muerte de estos pacientes.^{2,3,12,16,19}

Aproximadamente un tercio de los pacientes cirróticos presenta una infección bacteriana al momento de su ingreso o la desarrollan durante su hospitalización; cifras que contrastan con el 5-7% observado en la población general de hospitalizados.^{1,3,7,12,15,16} Esta tasa puede aumentar hasta 45% en cirróticos ingresados con hemorragia digestiva.^{1,5,16,20} Estas infecciones incluyen microorganismos bacterianos o virales, ocasionalmente fúngicos y rara vez parasitarios.

Los pacientes con cirrosis tienen alterado su sistema inmunológico, lo que favorece la translocación bacteriana.¹² Los episodios de infección ocurren con más frecuencia en aquellos cirróticos descompensados, comparado

con aquellos en quienes se encuentra compensada la enfermedad hepática.

La evidencia disponible muestra dos claras características clínicas para el desarrollo de infecciones en cirróticos: hepatopatía avanzada (Child-Pugh C) y presencia de hemorragia digestiva al ingreso.^{2,22} La hipoalbuminemia¹² pareciera también asociarse a una mayor susceptibilidad a infecciones, así como también un bajo nivel de proteínas en el líquido ascítico¹⁴ y el primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea.²³ Por otra parte, el uso profiláctico de quinolonas^{1,16} ha tenido implicancias en el patrón de sensibilidad microbiana, favoreciendo la aparición de bacilos gram-negativos resistentes a esta familia de antibióticos, con cifras reportadas de hasta 30%.

La infección bacteriana más común y que pone en riesgo la vida de los cirróticos es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE),^{12,16,22,24} seguida de la infección urinaria (ITU),^{18,23} neumonía,^{14,18} endocarditis¹⁷ y las infecciones de piel y partes blandas.^{1,12,16} Tomadas en conjunto representan infecciones en el 90% de los casos de infección en el cirrótico.¹⁶

Una vez que la infección se desarrolla, pueden sobrevenir otras complicaciones como insuficiencia renal, shock y encefalopatía que afectan negativamente la sobrevida.^{25,26} Pacientes con cirrosis hepática descompensada, tienen mayor riesgo de desarrollar sepsis, falla multiorgánica y muerte. Se estima que la infección sería responsable directa de 30-50% de las muertes en cirróticos.^{20,23}

A pesar de numerosos datos experimentales y avances importantes en la comprensión de la patogénesis de la sepsis en la cirrosis, el resultado sigue siendo pobre. Parámetros de diagnóstico clásicos como la proteína C-reactiva y criterios de SIRS tienen menos capacidad de diagnóstico en la población cirrótica, y a menudo retrasan el diagnóstico y el tratamiento de la infección bacteriana.^{16,22,26}

La actividad bactericida del suero se encuentra reducida, aparentemente debido a hipocomplementemia y a déficit de anticuerpos específicos contra bacterias comunes, lo que impide la activación de la lisis por la vía clásica del complemento.¹⁴⁻¹⁶ Esta alteración inmunológica favorece el desarrollo de bacteriemias por gérmenes susceptibles a este fenómeno.^{1,20}

Alteraciones en la opsonización,²² fenómeno que permite reducir la carga microbiana tras un inóculo bacteriano en fluidos como suero o líquido ascítico, están presentes en la mayoría de los pacientes con disfunción hepática.¹⁷ Este fenómeno se debería a un déficit de componentes del complemento,^{2,12,16,20,26} condicionando una menor capacidad de los polimorfonucleares para eliminar patógenos. Los defectos en la opsonización resultan especialmente relevantes en la patogenia de la PBE.²⁷

En los pacientes cirróticos es posible encontrar una concentración sérica disminuida de C3 y C4, al igual que la actividad hemolítica del complemento por vía alterna.^{2,28} Esta hipocomplementemia sería consecuencia de una síntesis disminuida y de consumo asociado a la endotoxemia.²⁸ Estudios in vitro han mostrado defectos en la capacidad fagocítica y en el efecto bactericida de los neutrófilos en pacientes cirróticos.^{1,3,29} Ello estaría relacionado con una disminución en la síntesis de superóxido por los polimorfonucleares (PMN), y una menor capacidad de degranulación y menor contenido intracelular de lisozima y mieloperoxidasa.³⁰ Este tipo de alteración inmune podría favorecer tanto infecciones locales como sistémicas en el cirrótico.^{1,15}

Una parte importante de los cirróticos presentan una actividad disminuida de este sistema (concentrado principalmente en el hígado), lo que favorece el ingreso de microorganismos al torrente sanguíneo sistémico desde el sistema portal.¹²

Esta problemática, que podría ser explicada por un déficit de opsoninas, shunt porto-sistémico o depresión de la función fagocítica del Sistema Retículo-Endotelial (SER), favorece el desarrollo de bacteriemias en este grupo de pacientes.¹⁵⁻¹⁸

La infección es capaz de activar distintos mecanismos causantes de daño tisular y disfunción de sistemas, incluyendo la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleuquina (IL)-6, e IL-1, las cuales pueden iniciar y propagar una respuesta inflamatoria causante de cambios en la circulación y en la cascada de coagulación.¹⁶

En este escenario es factible también una sobreproducción de óxido nítrico (NO), mediador clave en el desarrollo de vasodilatación e hipotensión, así como de un estado de estrés oxidativo intenso.^{16,22,24}

Estudios han mostrado que los cirróticos pueden presentar niveles elevados de endotoxinas bacterianas. De la misma manera, pueden tener niveles más altos de TNF α e IL-6 frente a infecciones bacterianas iniciales, en comparación con pacientes no cirróticos, y un marcado perfil pro inflamatorio en su respuesta de citoquinas.²⁷

Los niveles de proteína C activada, con efectos anti inflamatorios y anti apoptóticos, se encuentran reducidos en la cirrosis, situación que se acentúa en la sepsis y puede contribuir a la gravedad de la respuesta inflamatoria y de los trastornos microcirculatorios.^{2,28}

La producción de NO se encuentra generalmente aumentada en los cirróticos, especialmente entre aquellos con peor función hepática.²⁹ Los lipopolisacáridos(LPS) son capaces de inducir a la enzima óxido nítrico sintetasa, provocando una alta formación de NO que tendrá consecuencias sobre la hemodinamia (vasodilatación sistémica), coagulación (efecto antiagregante plaquetario de S-nitrosotioles, su forma circulante durante la endotoxemia), y producción de especies reactivas del oxígeno (daño mitocondrial y estrés oxidativo aumentado).³⁰

El microorganismo más habitual en este grupo de pacientes corresponde a *E. coli*, seguido por *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. epidermidis*.^{1,6,12,16,24} Durante las últimas dos décadas se ha observado cambios epidemiológicos importantes en la etiología de las infecciones bacterianas del cirrótico. Si bien la mayor parte de éstas continúa siendo de origen comunitario y son causadas por bacilos gram-negativos entéricos, la participación de cocáceas gram-positivas ha ido ganando terreno, probablemente en relación al ingreso cada vez más frecuente de cirróticos a unidades de paciente crítico y a la realización de procedimientos invasivos.²⁴

Los microorganismos más frecuentemente asociados a PBE corresponden a bacilos gramnegativos o cocáceas grampositivas.^{1,12,16} Series nacionales dan cuenta del predominio de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *S. pneumoniae* o *Streptococcus* del grupo viridans.^{24,14} Aproximadamente dos tercios de los casos se asocian a bacilos gramnegativos^{18,19}. Ocasionalmente la PBE puede ser ocasionada por *Listeria monocytogenes*, un bacilo grampositivo.^{21,22} Estos microorganismos ingresan al peritoneo por translocación bacteriana. La translocación bacteriana (TB) corresponde al proceso por el cual bacterias (o productos bacterianos) migran desde el lumen intestinal a través de la barrera mucosa, accediendo a los linfonodos mesentéricos y al torrente sanguíneo.³⁰

En el caso de los pacientes cirróticos, los cambios hemodinámicos asociados a la cirrosis tienen consecuencias sobre la motilidad intestinal, permeabilidad y microflora. La hiperactividad del sistema nervioso simpático disminuye la motilidad intestinal, facilitando la estasia y el sobrecrecimiento bacteriano.²¹⁻²⁵

Por otra parte, la hipertensión portal condiciona edema de la pared intestinal y alteración de la integridad de su función de barrera. La TB^{25,27} sumada a las alteraciones inmunológicas descritas previamente son el

sustrato fisiopatológico que explica gran parte de los cuadros infecciosos bacterianos del cirrótico, especialmente PBE y bacteriemias.²⁴

El síndrome de disfunción inmunológica asociada a la cirrosis (CAIDS) es un estado multifactorial de disfunción inmune sistémica, que disminuye su capacidad de aclarar citoquinas, bacterias y endotoxinas de la circulación. El hígado contiene 90% de las células reticuloendoteliales (RE), tales como células de Kupffer, células endoteliales sinusoidales, que son fundamentales para el aclaramiento de bacterias.^{30,31}

Los pacientes con enfermedad hepática crónica descompensada han reducido la expresión de las presentadoras de antígeno, Moléculas de HLA-DR sobre monocitos. Esto también puede resultar en disminución de la activación de monocitos y la secreción de citoquinas.^{3,12,30}

Además de la disfunción del sistema retículo endotelial, los pacientes con cirrosis han disminuido la movilización de neutrófilos y la actividad fagocítica, un fenómeno que se correlaciona con la gravedad de enfermedad hepática.

La disminución de la actividad fagocítica en la cirrosis se ha atribuido a la reducción de la actividad de la tuftsina, y fosfolipasa C. Además, se ha sugerido que la hiperamonemia e hiponatremia desarrollan función sinérgica para afectar el volumen de neutrófilos y deteriorar la fagocitosis.³¹⁻³²

La neutropenia es resultado del hiperesplenismo, éste estado se agrava aún más por una disregulación de la apoptosis de neutrófilos Fas / Fas ligando.

La disminución de la actividad fagocítica de la respuesta inmune innata es confundida por el decremento de la capacidad bactericida y de opsonización. Los pacientes con cirrosis poseen niveles mucho más bajos de IgM, IgG, e IgA en el líquido ascítico.^{23-25,32}

Más aun las concentraciones de C3, C4, y CH50 son significativamente más bajas en sangre y en líquido ascítico, lo cual conduce a disminución de la actividad bactericida.³³

Adicionalmente al estado de inmunodeficiencia, se agregan factores como malnutrición, medicación inmunosupresora y la ingesta de alcohol. El consumo agudo y crónico de alcohol están asociados a una disminución en las células T, células B, células natural Killer, monocitos y un incremento de citokinas proinflamatorias.^{2,15,18}

La disfunción renal representa una severa complicación estrechamente relacionada con la infección bacteriana en este grupo de pacientes. Tiene una fuerte connotación pronóstica, debido a que la mortalidad es francamente mayor en los cirróticos infectados que desarrollan disfunción renal.¹⁵ El estado de vasodilatación sistémica (y vasoconstricción renal) con volumen circulante efectivo reducido, propio del paciente cirrótico, puede verse acentuado por los efectos de mediadores inflamatorios y vasoactivos asociados a la infección, que produce la claudicación funcional del riñón.¹⁶ Aproximadamente un tercio de los pacientes con PBE desarrollan insuficiencia renal, habitualmente de carácter progresivo y frecuentemente fatal pese al control de la infección original. En el caso de infecciones bacterianas distintas de la PBE, Terra¹⁵ y et al., reportaron una incidencia similar de insuficiencia renal, pero generalmente reversible cuando se lograba el control de la infección. A pesar de esta reversibilidad, el desarrollo de insuficiencia renal se asoció igualmente a una mayor mortalidad a corto plazo en el grupo de pacientes que la presentó (55% vs 13%). En este mismo estudio resultó también relevante el valor pronóstico del índice MELD, donde un valor >20 representa un factor predictor independiente de mortalidad. Es posible que el desarrollo de insuficiencia renal identifique un subgrupo con disfunción hepatocelular avanzada y más susceptible de presentar otras complicaciones.^{22,26-30, 33}

Desde hace una década se conoce que la administración de albúmina es capaz de disminuir la incidencia de insuficiencia renal a un 10% y mejorar

la sobrevida en cirróticos con PBE. La albúmina actúa mejorando la función miocárdica y la vasodilatación sistémica como consecuencia de una efectiva expansión del Volumen extra celular (que contrarreste la intensa actividad neurohumoral) y posiblemente la quelación de mediadores proinflamatorios.

Frente a esta situación resulta de interés conocer si estos beneficios son posibles en pacientes con otro tipo de infecciones. Desafortunadamente, en una comunicación reciente del mismo grupo, se observó que el uso de albúmina en cirróticos con infecciones distintas a la PBE no logró demostrar un aumento en la sobrevida ni reducir la incidencia de falla renal a pesar de mejorar parámetros de función circulatoria y renal.²⁰

La relación entre infección y hemorragia digestiva es bastante estrecha en el paciente cirrótico. Por una parte, la evidencia muestra que la infección bacteriana y el tratamiento antibiótico son factores independientes predictores de control del sangrado. Por otro lado, la hemorragia puede favorecer el desarrollo de infección en este grupo de pacientes. Estudios iniciales reportaban que 30-65% de pacientes sangrantes se infectaban dentro de los primeros 4-5 días y que la mortalidad hospitalaria podía llegar a 39%.³¹⁻³⁵

La infección puede favorecer el sangrado variceal debido al aumento de la presión sinusoidal inducida por endotelina (estimulada por la endotoxemia), mediador que activa la contracción de las células estrelladas sinusoidales.¹³

La sobreproducción de NO, también estimulada por endotoxinas, induce disfunción plaquetaria debido a la formación de S-nitrosotioles, que actúan como potentes inhibidores de la agregación plaquetaria.^{23,34}

La hemorragia digestiva, como se ha señalado previamente, es capaz de favorecer el desarrollo de infecciones bacterianas. La TB puede verse facilitada por una mayor permeabilidad intestinal vinculada a fenómenos

isquémicos. Se ha propuesto también que el sobre crecimiento bacteriano estimulado por la presencia de sangre endoluminal podría estar también involucrado.^{1,4,23,36-38}

La infección constituye un conocido factor precipitante de encefalopatía hepática. La hiperamonemia, derivada principalmente de la actividad de la flora intestinal, tiene un rol patogénico central, induciendo acumulación de glutamina en los astrocitos y edema secundario de éstos.^{39,40}

Evidencia que apunta a que factores como NO y citoquinas pro inflamatorias, que son producidos en relación a la infección tendrían un efecto modulador de la respuesta a la hiperamonemia. El mecanismo por el cual esto ocurre no se encuentra dilucidado, postulándose como alternativas:⁴¹

- 1) Inhibición de la neurotransmisión glutaminérgica mediante el bloqueo de la recaptación de glutamato en los astrocitos.
- 2) Aumento en la expresión de receptores para mediadores benzodiacepina símil.
- 3) Cambios en el flujo sanguíneo cerebral, que reflejan una menor actividad metabólica cerebral o una respuesta vasoconstrictora local a la vasodilatación sistémica.
- 4) Estrés oxidativo con formación de especies oxígeno reactivas capaces de modificar proteínas tisulares y disminución en la actividad de enzimas antioxidantes en los astrocitos.

Debido a su tamaño (15-20 kD), las citoquinas no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y ejercer efecto directamente a nivel cerebral. Por esta razón se plantean tres posibles “vías de acceso”:⁴²

- 1) Señales desde el tejido periférico inflamado a través de su innervación por el sistema nervioso autónomo.
- 2) Transmisión de señales mediante segundos mensajeros (NO, prostaglandinas), cuyas enzimas sintetizadoras fueron inducidas por

citoquinas unidas a receptores expresados en vasos sanguíneos cerebrales.

3) Acción directa de citoquinas sobre el parénquima cerebral después de cruzar la BHE mediante transporte activo o entrando por áreas carentes de BHE.

Las infecciones en el cirrótico pueden ser asintomáticas, requiriéndose de una búsqueda activa para su detección y manejo.⁴³

La profilaxis antibiótica en pacientes cirróticos con sangrado gastrointestinal se encuentra fuertemente recomendada y es independiente de la presencia o ausencia de ascitis; debe ser iniciada al momento de ingreso del paciente sangrante.^{4,16,47} La evidencia sugiere completar un curso de 7 días de antibióticos (quinolona o cefalosporina), siendo recomendable realizar pancultivo de estos pacientes (incluido líquido ascítico) con el fin de modificar el espectro microbiano y la duración de la terapia según los hallazgos observados.⁴⁸

Respecto al uso de albúmina, de beneficio demostrado en cirróticos con PBE, no existe evidencia disponible en la actualidad que muestre clara utilidad en pacientes afectados por otro tipo de infección.⁴⁹

Otra estrategia preventiva en estos pacientes es el uso de vacunas, recomendándose ampliamente la vacuna anti-neumocócica, debido a la frecuencia y potencial gravedad de la infección por *S. pneumoniae*; y la vacuna anti-influenza, ya que esta infección es capaz de inducir descompensación y facilitar sobreinfecciones bacterianas.⁵⁰

Los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática (Child-Pugh B o C) tienen una capacidad de respuesta serológica reducida con la vacuna para el VHA. Sólo 50% de los pacientes fueron capaces de adquirir títulos protectores de anticuerpos (≥ 33 mUI/mL) ante un esquema estándar de vacuna de dos dosis separadas por dos meses (1.440 U ELISA por dosis)⁴². No obstante, la vacuna anti VHA es bien tolerada en estos

pacientes y no genera descompensaciones clínicas o bioquímicas de la enfermedad. En países desarrollados, más de 50% de los pacientes adultos con cirrosis hepática son susceptibles para esta infección, una cifra superior a la observada en nuestro medio donde una baja fracción de la población (< 30%) permanece susceptible después de los 15 años de edad.⁴³ Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) tienen una tasa de respuesta significativamente inferior en comparación a pacientes no descompensados portadores de hepatitis crónica o cirrosis Child-Pugh clase A (65.7 vs 98%)⁴⁴ En un análisis multivariado se identificó al estadio de la cirrosis hepática como el único factor predictor de respuesta serológica para la vacuna VHA en pacientes con cirrosis (73% para enfermedad compensada, 20.8% para clase Child-Pugh B y 6.3% para clase C).⁴⁴ La respuesta serológica en pacientes con hepatitis crónica de diferente etiología (virales y otras causas) es superior para esta vacuna, permitiendo tasas de seroconversión superiores a 90% luego de dos dosis estándares espaciadas por 6 meses.^{45, 47-50}

Los antecedentes presentados dan cuenta de la importancia de comenzar en forma precoz con un programa de inmunización activa cada vez que se pesquise un paciente con cirrosis hepática o hepatitis crónica.⁵¹⁻⁵²

Lamentablemente la adherencia hacia estas recomendaciones es pobre, disminuyendo su ya reducida eficacia en algunos casos. Un estudio reciente indica que sólo 55% de los pacientes con cirrosis recibe oportunamente inmunización contra FLU, 34% contra *S. pneumoniae* y 26% contra VHB o VHA. Debido a que la seroconversión con estas vacunas es deficiente, la inmunización activa debiera ser aplicada tan precozmente como sea posible, antes que se establezca un deterioro clínico.⁵¹

2.2 Definición de Términos Básicos

2.2.1 Peritonitis bacteriana espontánea: La peritonitis bacteriana espontánea es la infección del líquido ascítico que se acumula en el abdomen de los pacientes con cirrosis hepática sin que exista infección de órgano intraabdominal alguno. Esto la diferencia de otros procesos, como por ejemplo la infección secundaria a apendicitis, colecistitis, etc. De ahí el nombre de espontánea o también primaria. Los pacientes con cirrosis y con ascitis tienen un mayor riesgo de translocación bacteriana y sepsis. El líquido ascítico es un lugar apropiado para su colonización, ya que la capacidad del mismo para eliminar esas bacterias se encuentra disminuida. El diagnóstico de PBE se realiza cuando el recuento de leucocitos en el líquido ascítico es igual o superior a 250 PMN por mm³, además se encuentra que las concentraciones de glucosa son mayores de 50mg/dL, las concentraciones proteínas totales son menores a 1gr/dL, y el valor de LDH se encuentra en rango normal, en tal líquido. El cultivo de gérmenes no siempre se puede realizar, por lo que, la clínica y los hallazgos analíticos hacen el diagnóstico.

2.2.2 Cirrosis hepática: La cirrosis es el resultado final del daño crónico al hígado causado por una hepatopatía crónica y se caracteriza por la cicatrización y el funcionamiento deficiente del hígado. Es la última fase de la enfermedad hepática crónica.

2.2.3 Características clínicas: Cualidades que pueden ser referidas o halladas objetivamente por el médico tratante y que determinan específicamente la presencia de una entidad patológica.

2.2.4 Características epidemiológicas: Cualidades presentes o comunes en un grupo de pacientes con la misma patología.

2.2.5 Clasificación de Child-Pugh: Permite establecer un pronóstico de la severidad de hepatopatía en fase de cirrosis. Se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía. (Ver tablas en Anexo N°2)

III. SISTEMA DE HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la Hipótesis

No aplica por el diseño de investigación.

3.2 Variables

3.2.1 *Variable Dependiente:*

- Peritonitis bacteriana espontánea
- Mortalidad asociada a PBE

3.2.2 *Variable Independiente:*

- Etiología de la cirrosis hepática
- Síntomas de ingreso.
- Agente infeccioso
- Características epidemiológicas
 - Edad mayor de 50 años
 - Sexo masculino
 - Instrucción baja
 - Antecedente de PBE previa
 - Hospitalización previa
- Características clínicas
 - Estadío clínico de la cirrosis hepática B ó C
 - Encefalopatía hepática
 - Desnutrición
 - Hemorragia digestiva alta
 - Uso previo de antibióticos

- Leucocitosis
- Hiponatremia
- Hipoalbuminemia
- Hipocomplementemia
- Ascitis refractaria
- Insuficiencia renal
- Anemia
- Diabetes mellitus

3.2.3 Variable interviniente:

- Edad
- Sexo
- Instrucción
- Nivel socioeconómico

3.3 Definición Operacional

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADOR	CRITERIO DE MEDICION	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Peritonitis bacteriana espontánea	Cuadro clínico caracterizado por la invasión de la cavidad peritoneal por microorganismos procedentes de la traslocación bacteriana del tracto gastrointestinal. Se diagnostica en presencia de dolor abdominal, fiebre, cultivo de líquido peritoneal positivo o recuento de polimorfonucleares (PMN) ≥ 250 cells/mm ³ .	Presencia de PMN ≥ 250 cells/mm ³ en líquido ascítico obtenido por paracentesis diagnóstica Presencia de agente bacteriano en tinción Gram o cultivo de líquido ascítico Cuadro clínico asociado: signo de rebote o Plumberg positivo	Nominal	Infección bacteriana de líquido peritoneal.	Presencia de criterio clínico y analítico de PBE.	Frecuencia absoluta y relativa	Chi cuadrado
Mortalidad	Número de muertos o fallecidos en un lugar y periodo de tiempo determinados en relación al total de la población, originado por un evento de consecuencias funestas con interrupción de los signos y las funciones vitales.	Muerte o fallecimiento secundario a PBE.	Nominal	Muerte constatada en el HNAL	Sí, no	Frecuencia absoluta y relativa Tasa de mortalidad	Chi cuadrado
Etiología de la cirrosis hepática	Causa de la cirrosis hepática.	Etiología confirmada de la cirrosis hepática en el paciente con PBE	Nominal	Agente hepático viral Metabólica Etiología no conocida	VHB, VHC NASH, alcohol, diabetes mellitus Criptogénica	Frecuencia absoluta y relativa	Chi cuadrado
Cuadro clínico	Síntomas y signos compatibles con colonización bacteriana del peritoneo.	Síntomas y signos presentes en el paciente cirrótico que confirman la sospecha de infección	Nominal	Síntomas Signos	Dolor abdominal trastorno de conciencia, ascitis, fiebre, hemorragia digestiva alta, hipotensión arterial, etc.		Chi cuadrado
Características epidemiológicas	Son características epidemiológicas de la PBE en un	Presencia de características	Nominal	Edad en años Características	Edad ≥ 50 años Sexo masculino	Frecuencia absoluta y	Chi cuadrado

	paciente con cirrosis hepática.	epidemiológicas demostradas por la literatura para PBE en pacientes cirróticos.		masculinas Educación hasta secundaria Evento de PBE previo Hospitalización previa	Instrucción baja PBE previa Hospitalización previa	relativa	
Características clínicas	Son características clínicas de la PBE en un paciente con cirrosis hepática.	Presencia de características clínicas demostradas por la literatura para PBE en pacientes cirróticos.	Nominal		Estadio clínico por Child Pugh avanzado Hiponatremia Hipoalbuminemia Encefalopatía hepática Ascitis refractaria Insuficiencia renal Desnutrición crónica Anemia Diabetes mellitus, etc.	Frecuencia absoluta y relativa	Chi cuadrado
Edad	Años de vida del paciente	Periodo cronológico en año al momento del diagnóstico de PBE	Cuantitativo	Edad en años Grupos etáreos	Años de vida 18-30 años 30-50 años 50-65 años >65 años	Media \pm DS Frecuencia absoluta y relativa	T de Students Chi cuadrado
Sexo	Características sexuales fenotípicas y genotípicas.	Características externas e internas de identidad sexual	Nominal	Apariencia sexual externa	Masculino, femenino	Frecuencia absoluta y relativa	Chi cuadrado
Instrucción	Nivel educativo logrado por el paciente	Años de estudios efectuados por el paciente con PBE	Ordinal	Años de estudios logrados	Analfabeto Primaria, secundaria, superior	Frecuencia absoluta y relativa	Chi cuadrado
Nivel socioeconómico	Nivel de satisfacción de las necesidades básicas de la vida.	Criterios de clasificación socio-económica propias del hospital AL.	Ordinal	Nivel socio-económico familiar al que pertenece el paciente, según el ingreso total de dinero por mes	Alto (Más de 1500 soles) Medio (750-1500 soles) Bajo (Menos de 750 soles)	Frecuencia absoluta y relativa	Chi cuadrado

IV. METODOLOGÍA

4.1 Tipo y Nivel de Investigación

Se realizó un estudio de tipo No experimental y cuantitativo.

El nivel de investigación fue investigación pura.

El diseño de la investigación fue un estudio observacional (no manipula ninguna variable), descriptivo (no tiene grupo de comparación), retrospectivo (datos del pasado) y transversal (los datos fueron tomados en una sola ocasión).

4.2 Población/Muestra

4.2.1 Universo: Estuvo conformado por 291 pacientes que fueron hospitalizados con el diagnóstico de cirrosis hepática en los Servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2014.

4.2.2 Población/muestra: Estuvo conformado por los pacientes cirróticos con el diagnóstico confirmado de peritonitis bacteriana espontánea hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2014, incluyéndose en total 43 casos con historias clínicas completas.

4.3 Criterios de Inclusión y Exclusión

4.3.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por histopatología o por combinación de los parámetros clínicos, exámenes de

laboratorio y radiológicos en los Servicios de Medicina Interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza que tengan cuadro clínico y estudio de líquido ascítico compatible con peritonitis bacteriana espontánea.

- Pacientes de cualquier sexo y con edad mayor de 18 años.
- Pacientes con historia clínica completa.
- Pacientes hospitalizados entre 01 de enero a 31 de diciembre del 2014.

4.3.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con cirrosis hepática con líquido ascítico sin criterios para peritonitis bacteriana espontánea.
- Pacientes con hipertensión portal de causa no cirrótica, pacientes con carcinoma hepatocelular, pacientes con colangitis aguda, pacientes con obstrucción intestinal o pacientes con pancreatitis aguda.
- Pacientes cuya historia clínica no se pueda ubicar (perdida) o incompleta.

4.4 Técnicas e Instrumentos del Estudio

La técnica para la recolección de la información fue la revisión de las historias clínicas.

Se utilizó como instrumento una ficha técnica de recolección de datos elaborado por la autora y asesor de la investigación tomando en cuenta la literatura revisada y las características epidemiológicas y clínicas para PBE ya demostradas en otros estudios (Anexo N° 01).

4.5 Plan de recolección y análisis estadístico de los datos

Se realizaron los siguientes pasos:

1. Se obtuvo la aprobación del proyecto de investigación de la Facultad de Medicina San Fernando, así como de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del HNAL quienes brindaron las facilidades para el acceso a las historias clínicas.
2. La información se recolectó en el instrumento del estudio a cargo de la autora. Se tuvo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del estudio e ingresaron todos los pacientes que cumplían los requisitos para el estudio.
3. Se revisaron las historias clínicas y se recolectó la información en el instrumento de la investigación.
4. Luego se construyó una hoja de datos en el programa estadístico SPSS.21 para realizar el análisis estadístico descriptivo correspondiente, y se elaboraron cuadros y gráficos en Microsoft Word 2010 y Microsoft Excel 2010 respectivamente.
5. Se realizó la construcción de cuadros y figuras con distribución porcentual de las variables categóricas y se obtuvieron las medidas estadísticas de resumen para las variables numéricas (media y desviación estándar).
6. Se obtuvieron las pruebas del Chi cuadrado para las variables cualitativas y el T de Student para las variables cuantitativas con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$ e intervalo de confianza del 95% para buscar asociaciones entre variables cualitativas.

4.6 Consideraciones éticas

Por ser un estudio retrospectivo no requiere de consentimiento informado.

V. RESULTADOS

Se revisaron 43 casos de PBE, los cuáles presentaron una edad mediana de 59 ± 14 años (edad mínima 31 años y edad máxima 78 años). El grupo etáreo más frecuente fue de 50-59 años (34.9%) seguido de 60-69 años (30.2%). No se encontró diferencias estadísticas entre los grupos etáreos y el sexo. (Tabla N° 01)

Tabla N° 1

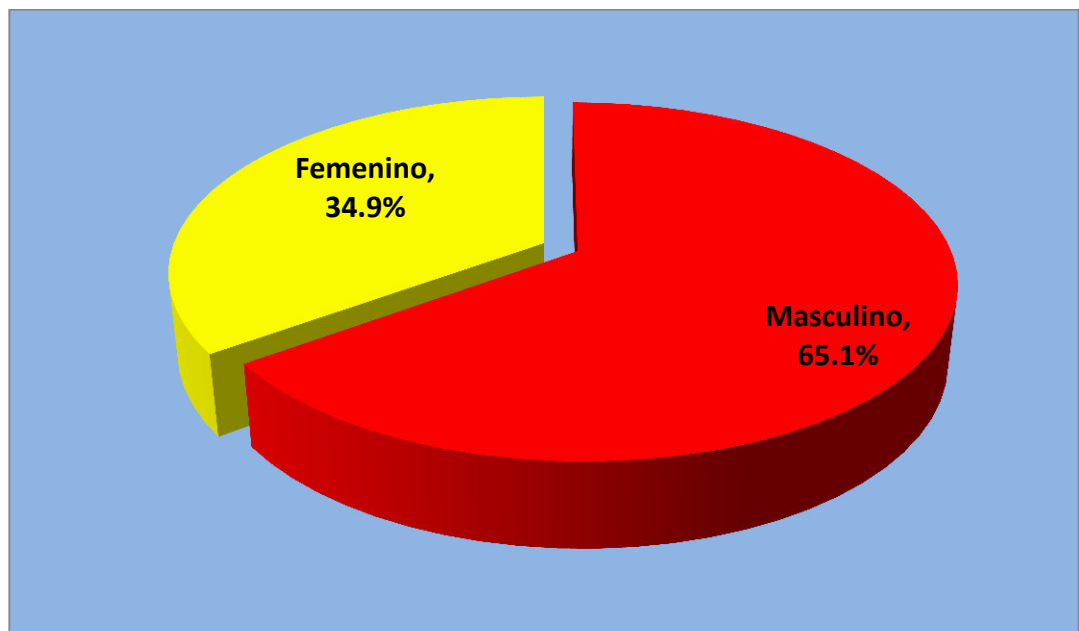
Distribución de los grupos etáreos según sexo de los pacientes cirróticos con PBE en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2014.

Grupos etáreos (años)	Sexo				Total		X^2	p
	Masculino		Femenino					
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
30-39	2	7.1	0	0.0	2	4.7	1.242	0.871
40-49	5	17.9	3	20.0	8	18.6		
50-59	10	35.7	5	33.3	15	34.9		
60-69	8	28.6	5	33.3	13	30.2		
> 70	3	10.7	2	13.3	5	11.6		
Total	28	100.0	15	100.0	43	100.0		

La PBE se presentó con más frecuencia en el sexo masculino. ($\chi^2=3.930$, $p=0.047$) (Gráfico N° 1)

Gráfico N° 1

**Distribución según sexo de la PBE en el Hospital Nacional Arzobispo
Loayza, 2014**



La PBE se presentó mayormente en pacientes con instrucción primaria y secundaria (32.6% respectivamente). El 60.5% pertenecía al nivel socio-económico medio. (Tabla N° 2) Resultado estadísticamente significativo para el nivel socio-económico. ($p < 0.05$)

Tabla N° 2

**Características epidemiológicas de los pacientes cirróticos con PBE
en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2014.**

	Nº	%	χ^2	p
Nivel de instrucción				
Analfabeto	10	23.2	5.093	0.165
Primaria	14	32.6		
Secundaria	14	32.6		
Superior	5	11.6		
Nivel socio-económico				
Bajo	15	34.9	20.140	0.000
Medio	26	60.5		
Alto	2	4.6		
Total	43	100.0		

La principal etiología de la cirrosis hepática de nuestra serie fue el alcohol (46.5%) y hasta un 32.6% son de causa idiopática. (Gráfico N° 2)

El 32.6% de los casos de nuestra serie tenían antecedentes de PBE previa ($\chi^2=22.349$, $p=0.000$) y 76.7% tenían hospitalizaciones previas. ($\chi^2=12.302$, $p=0.000$) (Gráfico N° 3)

Gráfico N° 2

Etiología de la cirrosis hepática en pacientes con PBE atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2014

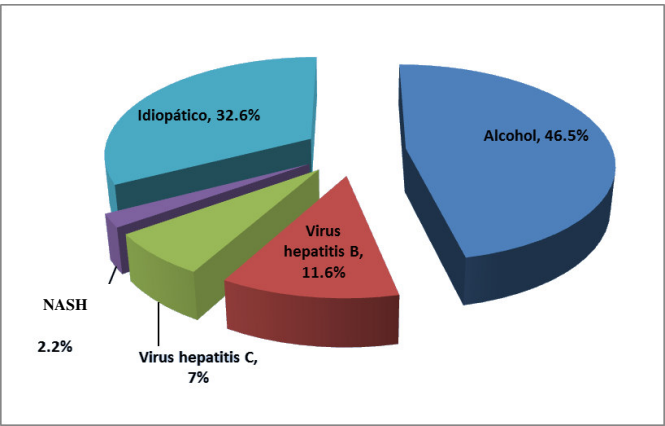
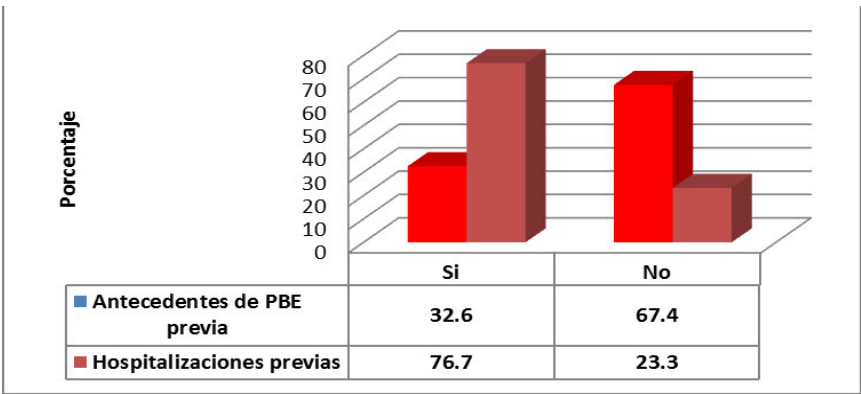


Gráfico N° 3

Antecedentes de PBE y Hospitalizaciones previas en pacientes con PBE atendidos en el HNAL, 2014



El estadio clínico por Score Child Pugh fue B en el 48.8% y C en el 37.2%. El cuadro clínico se caracterizó por presencia de ascitis (72.1%), desnutrición (53.5%), hemorragias espontáneas (41.9%), dolor abdominal (37.2%), hemorragia digestiva alta (37.2%), encefalopatía hepática (37.2%), ascitis refractaria (32.6%), insuficiencia renal aguda (25.6%). El 90.7% cursaba con hipoalbuminemia, 72.1% con leucocitosis, 72.1% anemia, 69.8% hiponatremia y 39.5% hipocomplementemia. Sólo fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$) para PBE el estadio clínico por Score Child Pugh, la ascitis, fiebre, ascitis refractaria, insuficiencia renal aguda, hipoalbuminemia, hiponatremia, anemia y leucocitosis. (Tabla N° 3)

Tabla N° 3

Características clínicas de la PBE en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2014.

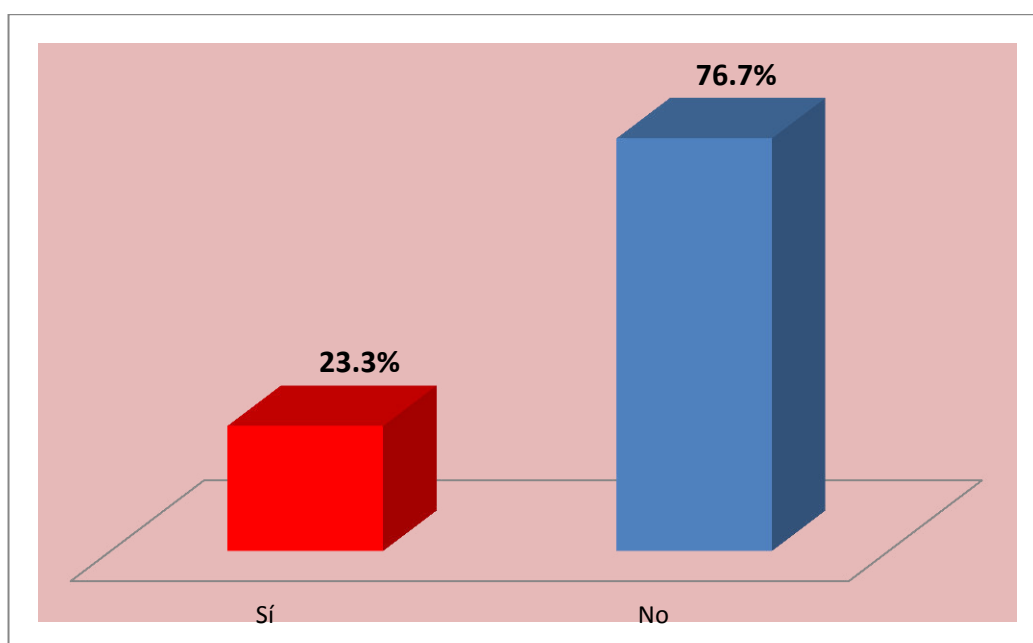
Característica clínica	Nº	%	X ²	p
Estadío clínico por Score Child Pugh				
Estadío A	6	14.0	8.140	0.017
Estadío B	21	48.8		
Estadío C	16	37.2		
Cuadro clínico				
Desnutrición	23	53.5	0.209	0.647
Ascitis	31	72.1	8.395	0.004
Hemorragias espontáneas	18	41.9	1.140	0.286
Dolor abdominal	16	37.2	2.814	0.093
Hemorragia digestiva alta	16	37.2	2.814	0.093
Encefalopatía hepática	16	37.2	2.814	0.093
Ascitis refractaria	14	32.6	5.233	0.022
Insuficiencia renal aguda	11	25.6	10.256	0.001
Fiebre	6	14.0	22.349	0.000
Hallazgos analíticos				
Hipoalbuminemia	39	90.7	28.488	0.000
Leucocitosis	31	72.1	8.395	0.004
Anemia	31	72.1	8.395	0.004
Hiponatremia	30	69.8	6.721	0.010
Hipocomplementemia	17	39.5	1.884	0.170
Total	43	100.0		

En nuestra serie se encontró una mortalidad asociada a PBE de 23.3%.

($\chi^2 = 12.302$, $p=0.000$) (Gráfico N° 4)

Gráfico N° 4

**Mortalidad asociada a PBE en el Hospital Nacional Arzobispo
Loayza, 2014**



Las características clínicas que tuvieron significancia estadística ($p < 0.05$) para mortalidad por PBE fueron: encefalopatía hepática ($p < 0.014$), ascitis refractaria (0.035), insuficiencia renal aguda ($p < 0.004$) y antecedentes de diabetes mellitus 2 ($p < 0.022$). Esto no sucedió con las características epidemiológicas ya que ninguna mostró significancia estadística para mortalidad. (Tabla N° 4)

Tabla N° 4

**Características asociadas a mortalidad por PBE en el Hospital
Nacional Arzobispo Loayza, 2014.**

Características	Mortalidad				Total		X ²	p
	Si		No					
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Epidemiológicas								
Sexo masculino	8	80.0	20	60.6	28	65.1	1.271	0.265
Mayor de 50 años	9	90.0	23	69.7	32	74.4	1.662	0.197
Instrucción baja	5	50.0	18	54.5	23	53.5	0.064	0.801
Antecedentes de PBE previa	9	90.0	28	84.8	37	86.0	0.170	0.680
Hospitalizaciones previas	9	90.0	24	72.7	33	76.7	0.164	0.702
Clínicas								
Encefalopatía hepática	7	70.0	9	27.3	16	37.2	5.997	0.014
Ascitis refractaria	6	60.0	8	24.2	14	32.6	4.469	0.035
Insuficiencia renal aguda	6	60.0	5	15.2	11	25.6	8.108	0.004
Diabetes mellitus 2	5	50.0	5	15.2	10	23.3	5.222	0.022
Total	28	100.0	15	100.0	43	100.0		

El *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae* tuvieron asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con mortalidad por PBE. La *E. coli* a pesar de ser la más frecuentemente aislada no produjo ninguna mortalidad. (Tabla N° 5)

Tabla N° 5

Agente microbiológico asociado con la mortalidad por PBE en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2014.

Germen aislado	Mortalidad				Total		X ²	p
	Si		No					
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
S. pneumoniae	2	50.0	1	5.6	3	13.6	10.796	0.029
S. aureus	1	25.0	1	5.6	2	9.1		
Klebsiella pneumoniae	1	25.0	1	5.6	2	9.1		
E. coli	0	0.0	14	77.8	14	63.6		
E. faecalis	0	0.0	1	5.6	1	4.5		
Total	4	100.0	18	100.0	22	100.0		

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La PBE es una complicación de la cirrosis hepática relativamente frecuente en nuestro medio cuyas características clínico-epidemiológicas varía según las diversas series publicadas, por ello, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el año 2014 se hospitalizaron 291 casos de cirrosis hepática y se diagnosticaron 49 casos de PBE representando una frecuencia de 16.8%. Sólo se incluyeron en el estudio 43 casos con historias clínicas completas.

Considerando estos datos, la frecuencia de PBE en el HNAL estaría en aumento, ya que Cebreros¹⁷ el 2000 encontró una frecuencia de 11.5%, y a su vez, sería superior a la frecuencia de PBE descrita por Bustíos¹⁶ en el Hospital Edgardo Rebagliati donde la PBE fue de 13.1% el 2007. Pero los reportes de PBE fueron más altas en las series internacionales como en la serie de Fica¹⁵ donde fue 44% o de Bonnel¹² donde fue de 25%. Estas variaciones en las frecuencias no pueden ser explicadas por nuestra investigación, pero podrían estar relacionadas con las tasas de prevalencia de las cirrosis hepáticas, subdiagnósticos de los casos que cursan asintomáticos o al subregistro del cuadro y pérdidas de las estadísticas por no consignarlo como diagnóstico CIE.10 principal.

Hasta algunas décadas atrás se consideraba que la PBE era la principal comorbilidad infecciosa en los pacientes cirróticos, pero actualmente, diversas investigaciones la ubican en el segundo o tercer lugar después de las neumonías e infecciones urinarias como lo describen autores nacionales como Bustíos¹⁶ (ITU 41%, neumonía 15.5% y PBE 13.1%) y Cebreros¹⁷ (ITU 68.6%, PBE 11.5% y neumonías 11.5%).

Las características epidemiológicas que fueron significativas para PBE en nuestra serie fueron: ser del sexo masculino, pertenecer al nivel socio-económico medio, tener antecedentes de PBE previa y hospitalizaciones previas al evento actual.

La edad de la PBE en nuestra serie tuvo una mediana de 59 ± 14 años, siendo levemente inferior a la edad media de la serie de Bustíos¹⁶ en el que fue de 63.4 años. En nuestra serie no se encontró asociación estadística con ningún grupo etáreo. Diversos estudios como el de Christou⁵ señalan mayor riesgo de PBE en pacientes cirróticos con edad mayor de 50 años, pero nuestros hallazgos no confirman estas observaciones. Tampoco se encontró asociación entre mortalidad por PBE y edad mayor de 50 años.

La PBE de nuestra serie se presentó mayormente en el sexo masculino (65.1%), confirmándose lo descrito también por Cebreros¹⁷ (61.5%) y Bustíos¹⁶ (54.9%) para nuestro medio. A nivel mundial se ha descrito esta tendencia, ya que la PBE se presenta hasta dos veces más que en las mujeres como reporta Campollo⁴ en México.

En nuestra serie el nivel de instrucción no tiene asociación estadística significativa ni con PBE ni con mayor riesgo para mortalidad por PBE.

Respecto al nivel socio-económico medio, es probable que esto tenga relación con la capacidad económica que debe tener el paciente cirrótico secundario a consumo de alcohol. Nuestro estudio no tiene ni el alcance ni el objetivo para buscar asociación causal, por lo que, será necesario ampliar investigaciones que confirmen o descarten nuestros hallazgos.

El antecedente de PBE previo al evento actual en nuestra serie tiene asociación estadística significativa a PBE en el actual episodio, pero no fue significativo para mortalidad por PBE. La recurrencia o la resistencia de la PBE muestra un inadecuado balance entre las defensas y los agentes microbianos, probablemente secundario al estado de inmunosupresión que tienen estos pacientes por la enfermedad de fondo.

El antecedente de hospitalizaciones previas al evento actual de PBE tiene en nuestra serie, una asociación estadística significativa. No se han encontrado estudios que busquen esta asociación. Probablemente, lo que

indica es el estado de descompensación crónica que tienen estos pacientes y que en estas circunstancias es fácil la traslocación bacteriana y la aparición de PBE.

Nuestros hallazgos confirman que para esta institución y nuestro país, la primera causa de cirrosis hepática es el alcoholismo que se presentó en el 46.5% de nuestra serie seguida de las etiologías asociadas a infecciones virales como hepatitis B y hepatitis C.^{15,16,17}

Se logró aislar el agente microbiano en los cultivos del líquido ascítico en 22 casos, siendo el germen más frecuente la *E. coli* (63.6%). De esta forma, confirmamos que el microorganismo más habitual en este grupo de pacientes corresponde a *E. coli*, seguido por *S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. epidermidis*.^{1,6,12,16,24} La mayoría de estos agentes son aún de origen comunitario y causadas por bacilos gram-negativos entéricos, pero se describe que la participación de cocáceas gram-positivas ha ido ganando terreno sobretudo por las hospitalizaciones y el ingreso cada vez más frecuente de estos pacientes a las unidades críticas, así como a la realización de procedimientos invasivos.²⁴ Aproximadamente dos tercios de los casos se asocian a bacilos gramnegativos^{18,19}.

Las características clínicas sobresalientes de nuestra serie fueron similares a la descrita por la literatura con variaciones porcentuales, pero en general, se presenta similitud en los factores. Así en nuestra serie, el 48.8% tenían estadio clínico Child Pugh B, 72.1% ascitis, 53.5% desnutrición, 41.9% hemorragias espontáneas, 37.2% dolor abdominal, 37.2% hemorragia digestiva alta, 37.2% encefalopatía hepática, 32.6% ascitis refractaria, 25.6% insuficiencia renal aguda y 14% fiebre. Además, se encontraron alteraciones analíticas, así, el 90.7% cursaba con hipoalbuminemia, 72.1% con leucocitosis, 72.1% anemia, hiponatremia 69.8% e hipocomplementemia 39.5%. Pero, al hacer el análisis univariado con la prueba del chi cuadrado para buscar asociaciones simples entre estas variables y la presencia de PBE, se encontró que sólo el estadio

clínico, la ascitis, fiebre, insuficiencia renal aguda, ascitis refractaria, hipoalbuminemia, leucocitosis, anemia e hiponatremia fueron estadísticamente significativas para nuestra serie. ($p < 0.05$)

Esto demuestra que la ascitis es la característica clínica más frecuente en estos pacientes y el motivo de hospitalización de los mismos.

Existe evidencia de diversos factores de riesgo para otras poblaciones como hepatopatía avanzada (Child-Pugh B o C), presencia de hemorragia digestiva al ingreso^{2,22} o la encefalopatía hepática que por la hiperamonemia derivada de la flora intestinal se la había asociado con la acumulación de glutamina en los astrocitos y edema secundario.^{39,40} De estos sólo se presenta estadísticamente significativo para nuestra serie la hepatopatía avanzada valorada por el Score Child Pugh. Recordamos que para poder buscar mayores asociaciones será necesario realizar estudios analíticos de causalidad.

Nuestro estudio si corrobora que la hipoalbuminemia¹² pareciera también asociarse a una mayor susceptibilidad a infecciones, así como también un bajo nivel de proteínas en el líquido ascítico¹⁴ y el primer episodio de peritonitis bacteriana espontánea.²³ De igual manera, la disfunción renal representa una severa complicación estrechamente relacionada con la infección bacteriana y tiene una fuerte connotación pronóstica, debido a que la mortalidad es francamente mayor en los cirróticos infectados que desarrollan disfunción renal¹⁵ y que como comentaremos más adelante, tiene significancia estadística para mortalidad por PBE en nuestra serie.

La hiponatremia, anemia, leucocitosis también fueron significativas en nuestra serie, pero, recordemos que están presentes en la cirrosis hepática y no necesariamente se relacionan con mayor riesgo para PBE, por lo que, podrían ser factores distractores o confusores. De todas formas, estos requerirán de estudios analíticos para buscar asociaciones con mayor evidencia científica.

La mortalidad por PBE en nuestra serie fue de 23.3%, y los alcances logrados por nuestro estudio permiten afirmar que las características que no tuvieron asociación con la presencia de PBE parecen cobrar fuerza y asociarse con la mortalidad, tal es el caso de la encefalopatía hepática ($p<0.014$), ascitis refractaria ($p<0.035$), antecedentes de diabetes mellitus 2 ($p<0.022$) y se confirma nuevamente a la insuficiencia renal aguda ($p<0.004$). Los agentes microbianos asociados con la mortalidad por PBE que tuvieron significancia estadística para nuestra serie fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae* ($p<0.05$). Pero no se puede considerar valedero tal resultado, ya que sólo se tiene como muestra de ello 4 casos.

Dado que el estudio fue diseñado para caracterizar a nuestros pacientes, hemos encontrado datos que difieren a lo reportado por la literatura, por lo que, serán necesarios estudios complementarios, prospectivos y controlados que permitan confirmar o debatir nuestros resultados.

VII. CONCLUSIONES

1. El estudio demuestra que la PBE tuvo una frecuencia de 16.8% durante el año 2014, mostrando una tendencia de alza respecto al último estudio realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2000.
2. Las características epidemiológicas que tienen asociación estadística significativa con PBE en nuestra serie fueron: ser de sexo masculino, pertenecer al estrato socio-económico medio, tener antecedentes de PBE previas y antecedentes de hospitalizaciones previas al evento actual.
3. Las características clínicas que tienen asociación estadística significativa con PBE en nuestra serie fueron: estadio clínico, ascitis, fiebre, insuficiencia renal aguda, ascitis refractaria, hipoalbuminemia, leucocitosis, anemia e hiponatremia.
4. En nuestra serie la principal etiología de la cirrosis hepática fue el alcohol, y el agente etiológico más prevalente de PBE fue la *Escherichia coli*.
5. La mortalidad por PBE en nuestra serie fue de 23.3%, y los factores asociados con significancia estadística fueron: encefalopatía hepática, ascitis refractaria, antecedentes de diabetes mellitus 2 e insuficiencia renal aguda.

VIII. RECOMENDACIONES

- Elaborar estudios de valoración pronóstica tomando en cuenta los factores con significancia estadística que nuestra investigación ha demostrado tienen asociación con PBE en los pacientes del HNAL.
- Realizar estudios analíticos para buscar asociación causal entre los factores identificados por nuestro estudio y/o los factores que describe la literatura que no mostraron asociación en nuestra serie.
- Mejorar la calidad de las historias clínicas, dado que mucha información no pudo ser recolectada por la ilegibilidad de las notas médicas y la falta de resultado sobretodo de los cultivos realizados.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Sunil K. Taneja and Radha K. Dhiman. Prevention and Management of Bacterial Infections in Cirrhosis. International Journal of Hepatology, Volume 2011, Article ID 784540
2. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality 4-fold and should be used in determining prognosis. Gastroenterology. 2010;125:1246–1256e1241–e1245
3. Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology. 2010;52:1017–1022
4. Campollo O, Valencia-Salina J, Berumenarellano A. Características epidemiológicas de la cirrosis hepática en el Hospital Civil de Guadalajara. Salud Pública Mexicana 2007, 39: 195-200.
5. Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2007;102:1510–1517
6. Avances en el tratamiento de la cirrosis hepática: aplicaciones a la práctica clínica. En: L. Crespo Pérez, A. Albillos Martínez; 2009; Medicine.
7. Vasiliki A. GD, Giuseppe F. Infections in Patients With Cirrhosis Increase Mortality Four-Fold and Should Be Used in Determining Prognosis. Gastroenterology 2010; 139:1246-1256.
8. Muñoz T.C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico, Gastroenterol. Latinoam 2010; Vol 21, N° 2: 271-275.
9. Pleguezuelo M, Benitez JM, Jurado J, Montero JL, De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. World J Hepatol 2013; 5(1): 16-25.
10. Du Plessis J. Activated intestinal macrophages in liver cirrhosis produce nitric oxide and disrupt intestinal barrier function. Barcelona, Spain, Thursday 19 April 2012

11. Fernández J. Management of bacterial infections in cirrhosis. *Journal of Hepatology* Volume 56, Supplement 1; 2012: 5-9
12. Bonnel AR, Chalermrat B y Rajender R.R. Immune Dysfunction and Infections in Patients With Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011;9:727–738
13. Wu CK, Wang JH, Lee CH, Wu KL, Tai WC, Lu SN, Hu TH y Chuah SK. The outcome of prophylactic intravenous cefazolin and ceftriaxone in cirrhotic patients at different clinical stages of disease after endoscopic interventions for acute variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2010;43:673–681
14. Merli M, Lucidi C, Pentassuglio I, Giannelli V, Giusto M, Gregorio VD, Pasquale C, Nardelli S, Lattanzi B, Venditti M, Riggio O. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections. *J Hepatol*. 2013 Mar 21. pii: S0168-8278(13)00190-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.012
15. Fica C. A. Diagnóstico, manejo y prevención de infecciones en pacientes con cirrosis hepática. (en línea) *Rev Chil Infect* 2005; 22 (1): 63-74. (citada febrero 2014). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v22n1/art09.pdf>
16. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. (en línea) *Rev. gastroenterol. Perú*. 2007, vol.27, n° 3: 238-245 (citado febrero 2014). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-512920070003000003&lng=es&nrm=iso. ISSN 1022-5129.
17. Cebreros O, Lozano MA, Vargas CB. Infecciones intercurrentes en pacientes cirróticos en el hospital arzobispo Loayza. (en línea) *Rev Gastr Perú*. 2000 (citado enero 2014) Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/gastro/vol_2002/infeccirrosis.htm
18. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006;131:1049–1056

19. Cadranel JF, Noursbaum JB, Bessaguet C y et al. Low incidence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic cirrhotic outpatients. *World J Hepatol* 2013 March 27; 5(3): 104-108.
20. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:26–42
21. Fernández J, Navasa M, Gómez J, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35:140–148
22. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33:41–48
23. Albillos M.A. Terapéutica de las complicaciones de la cirrosis hepática: hemorragias por varices, ascitis y encefalopatía hepática; 2003; Elsevier.
24. Jun CH, Park CH, Lee WS, et al. Antibiotic prophylaxis using third generation cephalosporins can reduce the risk of early rebleeding in the first acute gastroesophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized study. *J Korean Med Sci.* 2006;21:883–890
25. Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology.* 2004;39:746–753
26. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010
27. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 2008;21:792–796
28. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:353–372

29. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:77–93
30. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42:195–201
31. Trevisani F, Castelli E, Foschi FG, et al. Impaired tuftsin activity in cirrhosis: relationship with splenic function and clinical outcome. *Gut.* 2002;50:707–712
32. Garfia C, García-Ruiz I, Solís-Herruzo JA. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:749
33. Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48:1202–1212
34. Ono Y, Watanabe T, Matsumoto K, et al. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood. *J Infect Chemother.* 2004;10:200–207
35. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis.* 2007;39
36. Romeo J, Warnberg J, Marcos A. Drinking pattern and socio-cultural aspects on immune response: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:341–346
37. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:422–433
38. Terra C, Guevara M, Torre A, et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology.* 2005;129:1944–1953
39. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45:223–229

40. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54:718–725
41. Gustot T, Durand F, Lebrec D, et al. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50:2022–2033
42. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol*. 2009;51:475–482
43. Chan CC, Hwang SJ, Lee FY, et al. Prognostic value of plasma endotoxin levels in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:942–946
44. Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology*. 1993;104:1492–1497
45. Wang SS, Lee FY, Chan CC, et al. Sequential changes in plasma cytokine and endotoxin levels in cirrhotic patients with bacterial infection. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98:419–425
46. Plessier A, Denninger MH, Consigny Y, et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int*. 2003;23:440–448
47. Lee KC, Yang YY, Wang YW, et al. Increased plasma malondialdehyde in patients with viral cirrhosis and its relationships to plasma nitric oxide, endotoxin, and portal pressure. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2077–2085
48. Wong F, Salerno F. Beta-blockers in cirrhosis: friend and foe?. *Hepatology*. 2010;52:811–813
49. Sandhu BS, Gupta R, Sharma J, et al. Norfloxacin and cisapride combination decreases the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:599–605
50. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:1441–1449

51. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44:217-31.

X. ANEXOS

Anexo N° 01

Ficha Técnica de Recolección de Datos

Tesis: “Características clínico-epidemiológicas de la Peritonitis Bacteriana Espontánea en pacientes cirróticos hospitalizados en los Servicios de Medicina del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, 2014”

Ficha N° _____

Fecha: __/__/2015

Edad: ____ años

Sexo: 1. Masculino () 2. Femenino ()

Instrucción: 1. Primaria () 2. Secundaria () 3. Superior () 4. Analfabeto ()

Nivel socio-económico: 1. Bajo () 2. Medio () 3. Alto ()

Etiología de la cirrosis hepática:

1. Alcohol () 2. Virus hepatitis B () 3. Virus hepatitis C () 4. NASH ()
5. Criptogénica () 6. Diabetes mellitus () 7. Otro: _____

Estadío clínico por Score Child Pugh: 1. A () 2. B () 3. C ()

Síntomas de ingreso:

1. Dolor abdominal () 2. Trastorno de conciencia () 3. Ascitis () 4. Fiebre ()
5. Escalofríos () 6. Hemorragia Digestiva Alta () 7. Hipotensión arterial ()
7. Otros síntomas: _____

Agente infeccioso:

Gram: 1. Gram + () 2. Gram - () _____

Cultivo: 1. E. coli () 2. Staphylococcus aureus () 3. Staphylococcus epidermidis ()
4. E. Faecalis () 5. Streptococcus viridans () 6. Streptococcus pneumoniae ()
7. Klebsiella pneumoniae 8. Otro: _____

Características epidemiológicas:

- Edad mayor de 50 años	1. Si ()	2. No ()
- Sexo masculino	1. Si ()	2. No ()
- Instrucción baja	1. Si ()	2. No ()
- Antecedentes de PBE previa	1. Si ()	2. No ()
- Hospitalizaciones previas	1. Si ()	2. No ()

Características clínicas:

- Estadío clínico de la cirrosis hepática B ó C	1. Si ()	2. No ()
- Encefalopatía hepática	1. Si ()	2. No ()
- Desnutrición	1. Si ()	2. No ()
- Hemorragias espontáneas	1. Si ()	2. No ()
- Hemorragia digestiva alta	1. Si ()	2. No ()
- Leucocitosis	1. Si ()	2. No ()
- Hiponatremia	1. Si ()	2. No ()
- Hipoalbuminemia	1. Si ()	2. No ()
- Hipocomplementemia	1. Si ()	2. No ()
- Ascitis refractaria	1. Si ()	2. No ()
- Insuficiencia renal	1. Si ()	2. No ()
- Anemia	1. Si ()	2. No ()
- Diabetes mellitus	1. Si ()	2. No ()

Mortalidad asociada a PBE: 1. Si () 2. No ()

Anexo N°2

CHILD- PUGH

Clasificación Pronóstica de la Hepatopatía

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina , mg/dL	</= 2	2-3	>3
Albúmina , g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control * INR	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35